



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 20 517 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 100 20 517.8
㉑ Anmeldetag: 19. 4. 2000
㉒ Offenlegungstag: 25. 10. 2001

⑤ Int. Cl. 7:
C 07 D 417/06
C 07 D 413/06
C 07 D 405/06
C 07 D 493/08
C 07 D 491/08
A 61 K 31/357
// (C07D 417/06,
277:24)C07D
321:00(C07D 417/06,
277:62)C07D 267:00

DE 100 20 517 A 1

㉑ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

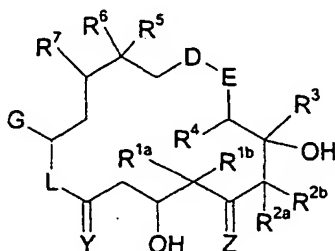
㉒ Erfinder:
Buchmann, Bernd, Dr., 16540 Hohen Neuendorf,
DE; Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Skuballa,
Werner, Dr., 13465 Berlin, DE; Schwede, Wolfgang,
Dr., 13467 Berlin, DE; Hoffmann, Jens, Dr., 16567
Mühlenbeck, DE; Lichtner, Rosemarie, Dr., 10823
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Neue Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung

⑤7 Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epot-
hilon-Derivate der allgemeinen Formel I

polymere Materialien auf- bzw. einbringen.
Die erfindungsgemäßen Verbindung können alleine oder
zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in
Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwend-
baren Prinzipien und Substanzklassen verwendet wer-
den.



I,

worin R⁵ für ein Halogenatom oder eine Cyanogruppe
steht und die anderen Sstituenten die in der Beschrei-
bung angegebenen Bedeutungen haben.

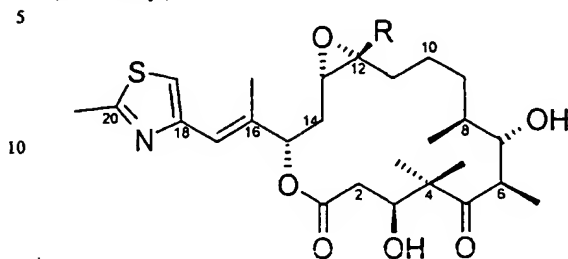
Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem
sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der
Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen
und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet,
beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-,
Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Mela-
nom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Au-
ßerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie
zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen
(Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrol-
lierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglich-
keit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in

DE 100 20 517 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

[0001] Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R = CH₃)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzelllinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

[0002] Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642–9647 beschrieben sind, erfolgen.

[0003] Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544) beschrieben. Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt. Auch Epothilon C und D (Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 12 und 13:

[0004] Epothilon C = Desoxyepothilon A; Epothilon D = Desoxyepothilon B) sind als mögliche Ausgangsprodukte hierfür beschrieben.

[0005] Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

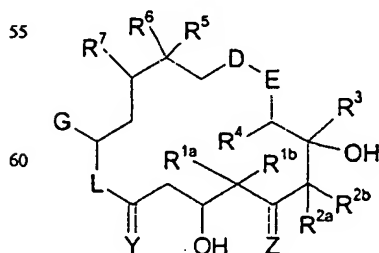
[0006] Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

[0007] Epothilon-Derivate, z. T. auch Epothilon C und D, sind des weiteren in den Patentanmeldungen WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97/19086, WO 98/38192, WO 99/22461 und WO 99/58534 beschrieben.

[0008] In den bisher bekannt gewordenen Epothilon-Derivaten kann am Kohlenstoffatom 12 des Epothilongerüsts kein Halogenatom oder keine Cyanogruppe stehen.

[0009] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

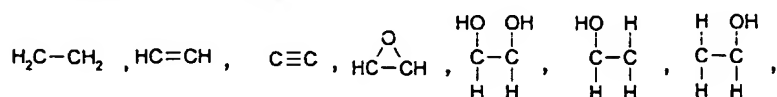
[0010] Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



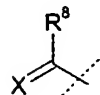
I,

worin

R^{1a} , R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 2, 3, 4$ oder 5 , oder eine $-CH_2-O-CH_2-$ -Gruppe,
 R^{2a} , R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, $-(CH_2)_r-C \equiv C-(CH_2)_p-R^{20}$, $-(CH_2)_r-CH=CH-(CH_2)_p-R^{20}$,
 r gleich oder verschieden sind und 0 bis 4 ,
 p gleich oder verschieden sind und 0 bis 3 ,
 R^{20} gleich Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, C_1 - C_{10} -Acyl, oder falls $p > 0$ ist, eine Gruppe OR^{21} ,
 R^{21} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^6 ,
 R^3 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl,
 R^4 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl,
 D Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxid oder Sulfon, wobei dann E gleich Methylen sein muß oder
 $D-E$ gemeinsam eine Gruppe



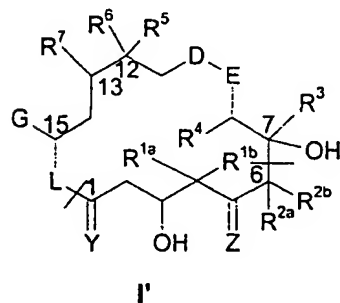
R^5 Halogen oder Cyano,
 R^6 , R^7 gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,
 G bi- oder tricyclischer Arylrest oder die Gruppe



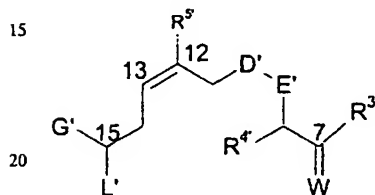
wobei R^8 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,
 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α, ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei
 R^{19} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^4 ,
 R^{10} , R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,
 L Sauerstoff oder NR^{22} , wobei R^{22} ein Wasserstoffatom oder C_1 - C_{20} -Alkylrest ist,
 Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,
 Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12} ,
 wobei
 R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^2 ist,

bedeuten.
 [0011] Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung zweier Teilfragmente A und B. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



- R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)₆-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
 R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,
 R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -
 5 (CH₂)_q-Gruppe,
 Hal Halogen,
 o 2 bis 4,
 q 3 bis 6,
 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische
 10 bedeuten sowie
 freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ ketalisiert, in einen
 Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.
 [0013] B steht für ein C₇-C₁₅-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



B

- 25 worin
 R³, R⁴, R⁵, D', E' und G' die bereits für R³, R⁴, R⁵, D, E und G genannten Bedeutungen haben, und
 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, eine C₂-C₁₀-Alkyl- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
 zweigt sein kann oder H/OR¹⁶,
 R¹⁶ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,
 30 R¹⁷ C₁-C₂₀-Alkyl,
 R¹⁸ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG²,
 L' ein Azid oder die Gruppe OR²³, wobei R²³ ein Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹⁰
 bedeuten.
 [0014] Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹ und R²² sind
 35 gerad- oder verzweigte Alkylgruppen mit 1–20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl,
 Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl. Die Alkylgrup-
 pen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹ und R²² können perfluoriert oder sub-
 stituiert sein durch 1–5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1–3
 Halogenatome substituiert sein können).
 40 [0015] Als Arylreste R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und
 unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl,
 Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die
 einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN,
 C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.
 45 [0016] Die Alkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring
 bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste
 kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Py-
 ridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl,
 -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.
 50 [0017] Für die in G in der allgemeinen Formel I enthaltenen bi- und tricyclischen Arylreste kommen substituierte und
 unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Naphthyl,
 Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazinyl, Benzofuranyl, Indolyl,
 Indazolyl, Chinoxalyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Thienopyridinyl, Pyridopyridinyl, Benzopyra-
 55 zolyl, Benzotriazolyl, Dihydroindolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl,
 CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.
 [0018] Die in X in der allgemeinen Formel 1 enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome ent-
 halten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.
 [0019] Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-
 Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl
 60 zu nennen.
 [0020] Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Be-
 tracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silyleste, wie bei-
 spielsweise der Trityl, Dimethoxytrityl, Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydro-
 65 furanyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropyl-
 silyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest, Trityl, Dimethoxytrityl sowie Alkylsulfonyl- und Arylsul-
 fonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl, Trichlormethoxycar-
 bonyl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.
 [0021] Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht.

- [0022] Beispielsweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl-, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.
- [0023] Die Acylgruppen PG^x bzw. PG^z in R⁹ und R¹² können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.
- [0024] Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4.
- [0025] Die für X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxigruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe. 5
- [0026] Gemäß einer Variante der Erfindung stehen R^{1a}, R^{1b} je für eine Methylgruppe oder gemeinsam für eine Ethylen- oder Trimethylengruppe.
- [0027] Z steht in erster Linie für ein Sauerstoffatom.
- [0028] Die beiden Substituenten R^{2a} und R^{2b} sind gemäß einer weiteren Variante so ausgewählt, daß der eine für ein Wasserstoffatom und der andere für eine Methyl-, Ethyl-Propyl-, Butyl-, Benzyl-, Allyl-, Homoallyl-, Propargyl- oder Homopropargylgruppe steht. 10
- [0029] R³ steht vorzugsweise für ein Wasserstoffatom.
- [0030] Eine weitere Ausführungsform sieht vor, daß R⁴ für eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- oder Benzylgruppe steht. 15
- [0031] In einer anderen Variante stehen D für ein Sauerstoffatom und E für eine Methylengruppe oder D und E gemeinsam für eine Ethylengruppe.
- [0032] Bei dem Substituenten R⁵ handelt es sich vorzugsweise um ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, insbesondere um ein Fluor- oder Chloratom.
- [0033] Gemäß einer weiteren Variante steht G für einen bicyclischen Heteroarylrest mit mindestens einem Stickstoffatom; vorzugsweise handelt es sich dabei um einen 2-Methyl-5-benzothiazolylrest oder 2-Methyl-5-benzoxazolylrest. 20
- [0034] In einer anderen Variante steht G für die Gruppierung X=C(R⁸)-, worin R⁸ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe sowie X eine Gruppe =CR¹⁰R¹¹ ist, in der R¹⁰ für ein Wasserstoffatom und R¹¹ für einen Heteroarylrest oder umgekehrt stehen.
- [0035] Der Heteroarylrest ist in erster Linie ein 2-Methyl-4-thiazolyl-, 2-Pyridyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest. 25
- [0036] Schließlich können L und Y vorzugsweise so ausgewählt sein, daß im Epothilon-Gerüst eine Lacton- oder Lactamfunktion gebildet wird, d. h. L ist ein Sauerstoffatom oder eine Stickstofffunktion -NR²²- mit R²² in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Methyl- oder Ethylgruppe und Y steht für ein Sauerstoffatom.
- [0037] Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,11-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,11-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-

- thylen-10,12-dimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-alkyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 40 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trime-

thyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	5
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	10
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	15
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	20
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	25
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	30
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	35
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	40
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	45
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	50
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	55
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	60
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	65
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-11-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-	

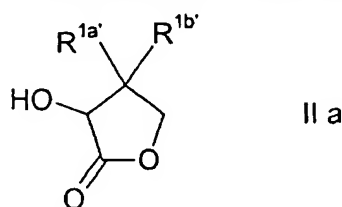
- thylen-10,12-dimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-11-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trime-
- 5 thylen-10,12-dimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 40 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 45 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 50 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 70 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 75 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 80 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

thyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

Darstellung der Teilfragmente A

[0038] Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich leicht aus

a) einem Pantolacton der allgemeinen Formel IIa



worin
 $R^{1a'}$, $R^{1b'}$ jeweils für eine Methylgruppe stehen
 oder

b) einem Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII

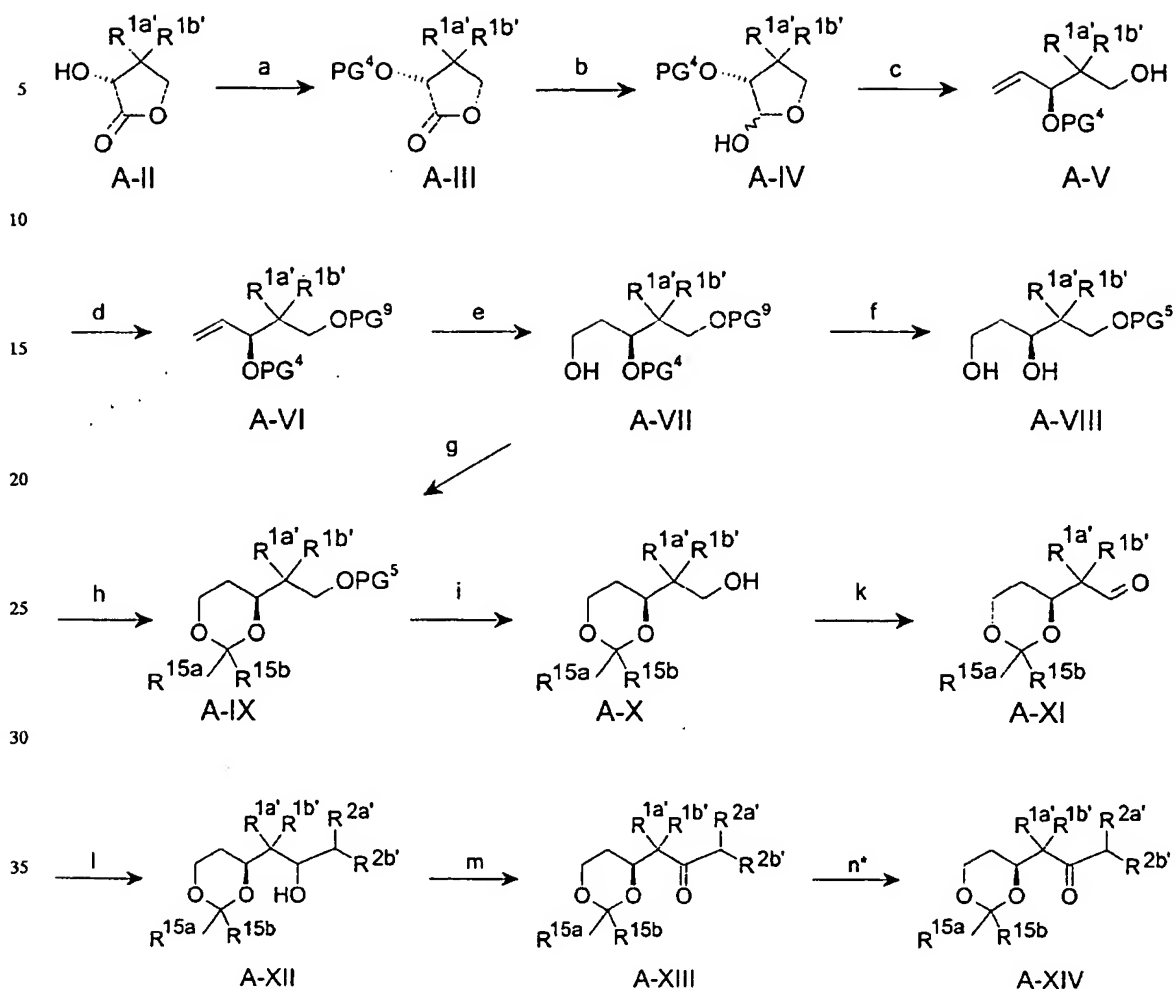


worin
 $R^{1a'}$, $R^{1b'}$ die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und Alkyl unabhängig voneinander einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- oder C_4 - C_{20} -Alkylcycloalkylrest bedeuten.

[0039] Die Teilfragmente A, in denen $R^{1a'} = R^{1b'} = \text{Methyl}$ ist, können aus wohlfeilem Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit > 98% ee hergestellt werden.

[0040] Die Synthese wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(-)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-II bis A-XIV enantiomeren Verbindungen ent-A-II bis ent-A-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-II bis rac-A-XIV.

Schema 1



*: nur, falls R^{2a'} oder R^{2b'} in A-XIII gleich Wasserstoff ist

Schritt a (A-II → A-III)

[0041] Die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (A-II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁴ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Trityl, Dimethoxytrityl, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

[0042] Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

[0043] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-Rest.

[0044] Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt b (A-III → A-IV)

[0045] Das geschützte Lacton A-III wird zum Lactol A-IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

Schritt c (A-IV → A-V)

[0046] Das Lactol A-IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin A-V geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z. B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion.

tion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z. B. Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z. B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Schritt d (A-V → A-VI)

[0047] Die freie Hydroxygruppe in A-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁵ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II → A-III) genannt wurden, in Frage.

[0048] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

[0049] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt e (A-VI → A-VII)

[0050] An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z. B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z. B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z. B. Natriumhydroxid.

Schritt f (A-VI → A-VII)

[0051] Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG⁴ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrigalkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt g (A-VII → A-IX)

[0052] Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1,3-Diols in A-VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b} worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von para-Toluolsulfonsäure gegebenenfalls unter Zusatz von Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z. B. Kupfer(II)sulfat.

Schritt h (A-VIII → A-IX)

[0053] Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1,3-Diols in A-VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b} worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich.

[0054] Bevorzugt ist die Umketalisierung vorzugsweise mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von Camphersulfonsäure.

Schritt i (A-IX → A-X)

[0055] Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁵ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetraäthylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt k (A-X → A-XI)

[0056] Die Oxidation des primären Alkohols in A-X zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methylmorpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern, mit SO₃-Pyridin-Komplex sowie mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperperruthenat.

DE 100 20 517 A 1

Schritt l (A-XI → A-XII)

- 5 [0057] Die Umsetzung der Aldehyde A-XI zu Alkoholen der Formel A-XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-CHR^{2a}R^{2b}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R^{2a} und R^{2b} jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

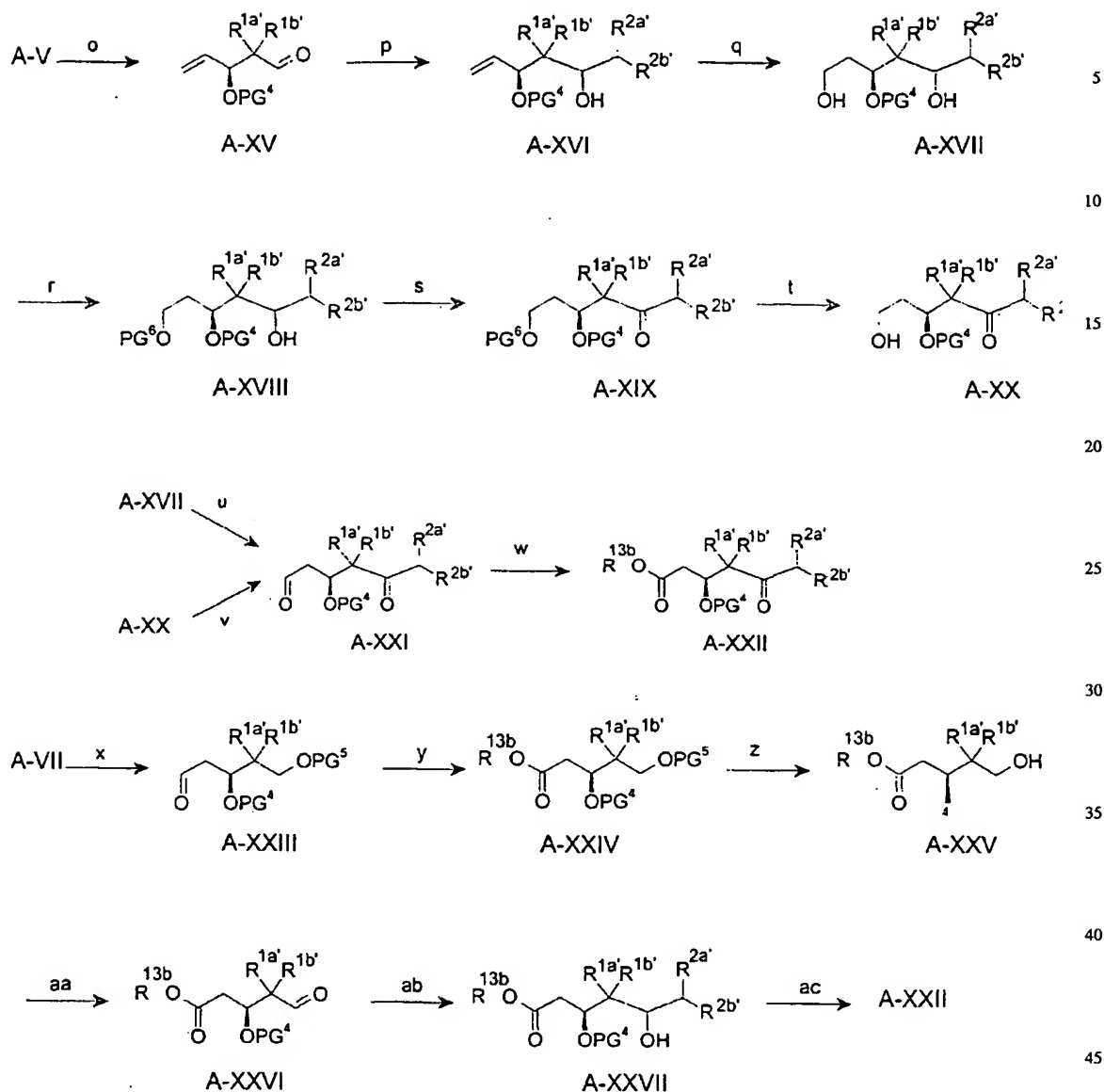
Schritt m (A-XII → A-XIII)

- 10 [0058] Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XII zum Keton A-XIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt n (A-XIII → A-XIV)

- 15 [0059] Für den Fall, daß R^{2a} in A-XIII gleich Wasserstoff ist, besteht die Möglichkeit, hierfür einen zweiten Rest $R^{2a'}$, der die oben genannten Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in A-XIII in das Enolat überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $X-R^{2a'}$, worin X ein Halogen repräsentiert umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.
- 20 [0060] Der zuvor beschriebene Weg kann ebenfalls dazu benutzt werden, C_1 - C_6 -Epothilon-Bausteine zu synthetisieren, die an C-1 eine Carbonsäure oder deren Ester enthalten ($R^{13} = CO_2R^{13b}$ in A).
- 25 [0061] Die Synthese des Bausteins A-XXII wird im folgenden Schema 2 am Beispiel der von D-(-)-Pantolacton abgeleiteten Zwischenstufe A-V beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-V bis A-XXVII enantiomeren Verbindungen ent-A-V bis ent-A-XXVII und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-V bis rac-A-XXVII:

Schema 2

Schritt o (A-V \rightarrow A-XV)

[0062] Die Oxidation des primären Alkohols in A-V zum Aldehyd A-XV erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist das Oxidationsverfahren nach Swern.

Schritt p (A-XV \rightarrow A-XVI)

[0063] Die Umsetzung der Aldehyde A-XV zu Alkoholen der Formel A-XVI erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $\text{M-CHR}^{2a'}\text{R}^{2b'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste $\text{R}^{2a'}$ und $\text{R}^{2b'}$ jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt q (A-XVI \rightarrow A-XVII)

[0064] An die Doppelbindung in A-XVI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die unter e) beschriebenen Verfahren.

DE 100 20 517 A 1

Schritt r (A-XVII → A-XVIII)

[0065] Die freie Hydroxygruppe in A-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁶ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II → A-III) genannt wurden, in Frage.

[0066] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter basischen oder hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl -Rest.

[0067] Besonders bevorzugt ist der Benzoyl-Rest.

Schritt s (A-XVIII → A-XIX)

[0068] Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XVIII zum Keton A-XIX erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt t (A-XIX → A-XX)

[0069] Die Schutzgruppe PG⁶ in XIX wird nun selektiv gespalten. Handelt es sich um eine hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppe, so wird vorzugsweise in Gegenwart von Palladium- oder Platin-Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethylacetat oder Ethanol hydriert. Handelt es sich um eine basisch spaltbare Schutzgruppe, so findet vorzugsweise Verwendung die Verseifung mit Carbonaten in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, die Verseifung mit wässrigen Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt u (A-XX → A-XXI)

[0070] Die Oxidation der Alkohole in A-XX zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt v (A-XX → A-XXI)

[0071] Die Oxidation des primären Alkohols in A-XX zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt w (A-XXI → A-XXII)

[0072] Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zur Carbonsäure A-XXII (R^{13b} = Wasserstoff) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers wie z. B. 2-Methyl-2-buten.

[0073] Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zum Ester A-XXII, worin R^{13b} die oben genannten Bedeutungen hat und ungleich Wasserstoff ist, kann beispielsweise mit Pyridiniumdichromat und dem gewünschten Alkohol $HO-R^{13b}$ in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid erfolgen.

Schritt x (A-VII → A-XXIII)

[0074] Die Oxidation des primären Alkohols in A-VII zum Aldehyd A-XXIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt y (A-XXIII → A-XXIV)

[0075] Die Oxidation des Aldehyds A-XXIII zur Carbonsäure bzw. deren Ester A-XXIV erfolgt nach den bereits unter w) beschriebenen Bedingungen.

Schritt z (A-XXIV → A-XXV)

[0076] Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁵ wird wie unter Schritt i beschrieben gespalten.

Schritt aa (A-XXV → A-XXVI)

[0077] Die Oxidation des primären Alkohols in A-XXV zum Aldehyd A-XXVI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

[0078] Die Umsetzung der Aldehyde A-XXVI zu Alkoholen der Formel A-XXVII erfolgt nach den, unter Schritt I) genannten Bedingungen.

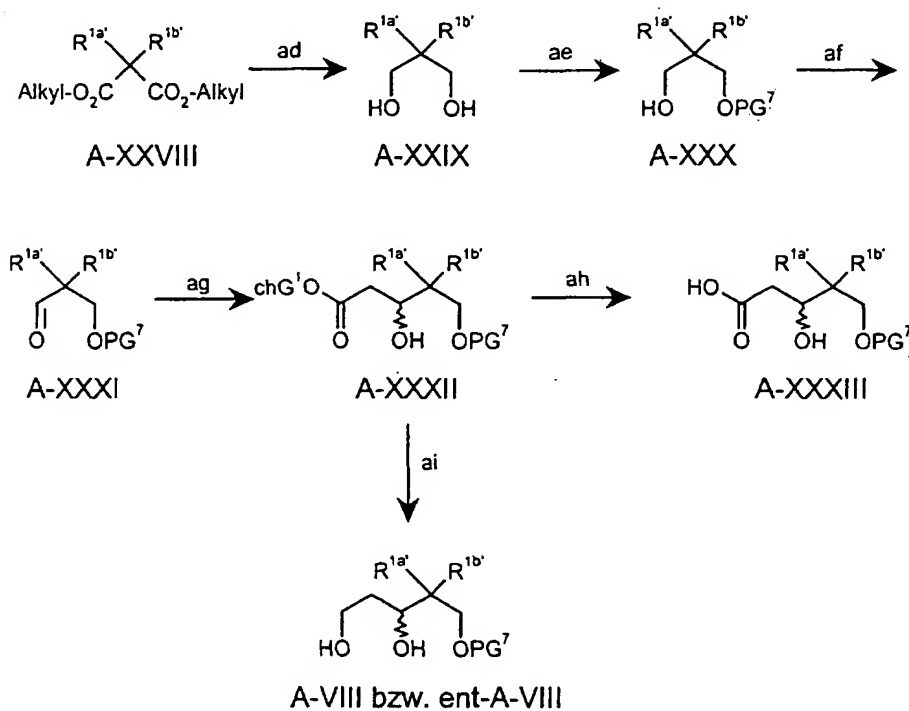
Schritt ac (A-XXVII \rightarrow A-XXII)

[0079] Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XXVII zum Keton A-XXII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

[0080] Die Verbindungen der Formel A, in der R^{1a} und R^{1b} alle die in der allgemeinen Formel A angegebenen Bedeutungen haben können, lassen sich ferner aus wohlfeilen oder leicht zugänglichen Malonsäuredialkylestern auf effiziente Weise mit hoher optischer Reinheit herstellen.

[0081] Die Synthese wird im folgenden Schema 3 beschrieben:

Schema 3



Schritt ad (A-XXVIIIV \rightarrow A-XXIX)

[0082] Entsprechend substituierte Malonsäuresterderivate A-XXVIII, die entweder käuflich sind oder nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren aus Malonsäuren oder deren Alkylestern hergestellt werden können, werden zu Diolen A-XXIX reduziert. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid, komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid.

Schritt ae (A-XXIX \rightarrow A-XXX)

[0083] Eine freie Hydroxylgruppe in A-XXIX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv geschützt. Als Schutzgruppe PG⁷ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II → A-III) genannt wurden, in Frage.

[0084] Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen.

Schritt af (A-XXX \rightarrow A-XXXI)

[0085] Die Oxidation der verbliebenen, primären Hydroxylgruppe in A-XXX zum Aldehyd A-XXXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat, die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat sowie die Methode nach Swern.

DE 100 20 517 A 1

Schritt ag (A-XXXI \rightarrow A-XXXII)

[0086] Die Aldehyde A-XXXI werden mit einem Ester der Essigsäure $\text{chG}^1\text{OC(O)CH}_3$, worin chG^1 eine chirale Hilfsgruppe bedeutet, im Sinne einer Aldolreaktion umgesetzt. Die Verbindungen $\text{chG}^1\text{OC(O)CH}_3$ werden in optisch reiner Form in die Aldolreaktion eingesetzt. Die Art der chiralen Hilfsgruppe bestimmt, ob die Aldolreaktion mit hoher Diastereoselektivität verläuft oder ein mit physikalischen Methoden trennbares Diastereomerenmisch ergibt. Eine Übersicht über vergleichbare diastereoselektive Aldolreaktionen findet sich in Angew. Chem. 99 (1987), 24–37. Als chirale Hilfsgruppen $\text{chG}^1\text{-OH}$ eignen sich beispielsweise optisch reines 2-Phenylcyclohexanol, Pulegol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol.

Schritt ah (A-XXXII \rightarrow A-XXXIII)

[0087] Die diastereomerenreinen Verbindungen A-XXXII können dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Estereinheit unter gleichzeitiger Freisetzung der wiederverwendbaren chiralen Hilfskomponente $\text{chG}^1\text{-OH}$ in enantiomerenreine Verbindungen des Typs A-XXXIII oder ent-A-XXXIII überführt werden. Für die Verseifung geeignet sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischer, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt ai (A-XXXII \rightarrow A-VIII)

[0088] Alternativ zum Schritt ah kann die chirale Hilfsgruppe auch reduktiv entfernt werden. Auf diese Weise werden die enantiomerenreinen Verbindungen des Typs A-VIII bzw. ent-A-VIII erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z. B. Diisobutylaluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

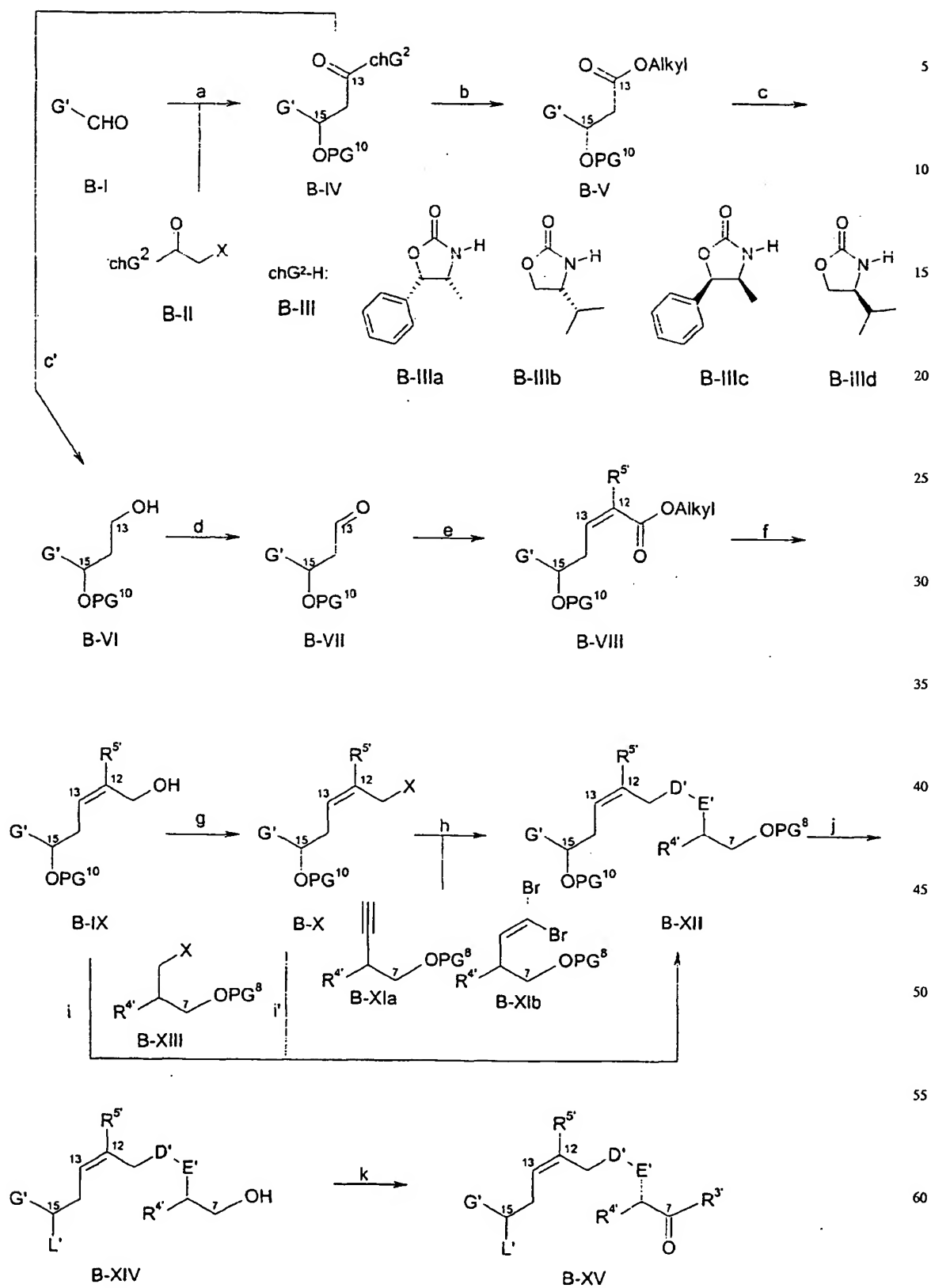
[0089] Die Verbindungen A-VIII bzw. ent-A-VIII können wie zuvor beschrieben in Verbindungen des Typs A-XIII bzw. ent-A-XIII überführt werden. Entsprechend lassen sich Verbindungen des Typs A-XXXIII bzw. ent-A-XXXIII gemäß oben beschriebenen Verfahren in Verbindungen des Typs A-XXII bzw. ent-A-XXII überführen.

[0090] Alternativ zum oben geschilderten Weg kann die Sequenz auch ohne Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe chG^1 durchgeführt werden. Auf diese Weise werden dann racemische Mischungen von Verbindungen des Typs rac-A-VIII bzw. rac-A-XXXIII über die entsprechenden, racemischen Vorstufen erhalten. Diese Mischungen können wiederum nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Racematspaltung, z. B. Chromatographie an chiralen Säulen, getrennt werden. Die Fortsetzung der Synthese kann aber auch mit den racemischen Gemischen erfolgen.

Darstellung der Teilfragmente B

[0091] Die Synthese der Teilfragmente B ist im folgenden Schema 4 ausgehend von den Aldehyden der allgemeinen Formel B-I beschrieben.

Schema 4



Schritt a (B-I → B-IV)

[0092] Die Verbindung B-I wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-II, worin X ein Wasserstoff und chG^2 eine chirale Hilfsgruppe ist, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Art Reformatsky-Reaktion bei der die Verbindung der allgemeinen Formel B-II mit $\text{X} = \text{Halogen}$, vorzugsweise Chlor oder Brom, mit CrCl_2 in ein metallorganisches Reagenz überführt wird, welches dann mit dem Aldehyd B-I zu B-IV reagiert. Als chirale Hilfsgruppe $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-III) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z. B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z. B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln B-IIIa bis B-IIIc. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel B-IV festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln B-IV bis B-XV bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-IV bis ent-B-XV enantiomerenrein erhalten. Wird als $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-III) ein achiraler Alkohol wie z. B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-B-IV bis rac-B-XV.

[0093] Anschließend wird die freie Hydroxylgruppe in B-IV nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppen PG^{10} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II → A-III) genannt wurden, in Frage.

[0094] Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-Rest.

[0095] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldiphenylsilyl- und tert.-Butyldimethylsilyl Rest.

Schritt b (B-IV → B-V)

[0096] Repräsentiert die Gruppe chG^2 eine der unter Schritt a erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von B-IV in einen Alkylester der allgemeinen Formel B-V wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit einfachen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

Schritt c (B-V → B-VI)

[0097] Der Ester in B-V wird zum Alkohol B-VI reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt c' (B-IV → B-VI)

[0098] Alternativ zu den Schritten b) und c) kann die Carbonylgruppe in B-IV nach den unter Schritt c) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel B-VI reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente $\text{chG}^2\text{-H}$ wiedergewonnen werden.

Schritt d (B-VI → B-VII)

[0099] Die Oxidation des primären Alkohols in B-VI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von SO_3 -Pyridin-Komplex oder Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methylmorpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern, SO_3 -Pyridin-Komplex sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt e (B-VII → B-VIII)

[0100] Die ungesättigten Ester der allgemeinen Formel B-VIII werden durch die dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt. Hierzu eignen sich Methoden wie z. B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, oder auch die Peterson-Olefinierung. Bevorzugt ist die Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphonaten des Typs $\text{AlkylOOC-CHR}^5\text{-P(O)(OAlkyl)}_2$ wobei Alkyl und Alkyl' gleich oder verschieden sein können und vorzugsweise Methyl, Ethyl, i-Propyl oder Trifluorethyl bedeuten und R^5 die bereits genannte Bedeutung hat, mit Basen wie z. B. Kaliumcarbonat, Natriumhydrid, n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Lithiumhexamethyldisilazan, Natriumhexamethyldisilazan, Kaliumhexamethyldisilazan und gegebenenfalls mit Zusätzen von beispielsweise Kronenethern, DMPU oder HMPA, in Lösungsmittel wie Methanol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Diethylether, bevorzugt ist die Kombination von Kaliumcarbonat in Methanol, Natriumhydrid in Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran und Kaliumhexamethyldisilazan mit 18-Krone-6 in Tetrahydrofuran. Die erhaltenen E/Z-Diastereomeren können beispielsweise auf dieser oder der nächsten Stufe getrennt werden und können einzeln für sich in die entsprechenden E- bzw. Z-Olefinendprodukte überführt werden. In dem Formelschema ist der Übersichtlichkeit halber nur die E-Form dargestellt. Alle folgende

Schritte gelten jedoch auch für das entsprechende Z-Isomer.

Schritt f (B-VIII → B-IX)

[0101] Der Ester in B-VIII wird zum Alkohol B-IX reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt g (B-IX → B-X)

[0102] Die primäre Hydroxygruppe in B-IX wird in eine Abgangsgruppe X in B-X überführt, wobei X eine, dem Fachmann bekannte Gruppierung, wie beispielsweise Mesylat, Triflat, Nonaflat, Chlorid, Bromid oder Iodid sein kann. Im Falle der Sulfonate wird der Alkohol B-IX mit dem entsprechenden Sulfonylchlorid oder dem entsprechenden Sulfonsäureanhydrid in einem basischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Pyridin oder in einem neutralen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Diethylether oder Methylenchlorid unter Basenzusatz wie Pyridin, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid zu B-X umgesetzt. Die Halogenide können entweder mittels einer Finkelstein-Reaktion aus den entsprechenden Sulfonaten mit Alkalihalogeniden in Aceton oder aber durch Reaktion des Alkohols B-IX mit Iod bzw. CCl_4 , CBr_4 oder auch entsprechend substituierten Ethanen oder Ethenen in Gegenwart von Triphenylphosphin oder auch Bis(diphenylphosphinoethan) und Imidazol in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Methylenchlorid erhalten werden.

Schritt h (B-X → B-XII)

[0103] Die Alkylierung der Verbindung B-X erfolgt entweder mit dem Acetylen B-XIa unter Verwendung von einem Äquivalent Base oder aber durch das Dibromalkan B-XIb unter Verwendung von mindestens zwei Äquivalenten Base in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether gegebenenfalls unter Zusatz von DMPU oder auch HMPA bei -80° bis 50°C . Als geeignete Basen seien z. B. genannt Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Natriumamid.

[0104] Eine weitere Möglichkeit der Alkylierung wäre eine Kupfer-katalysierte Kupplungsreaktion unter Zugabe einer Base wie z. B. Triethylamin oder auch Kalium- oder Natriumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Im Falle der anorganischen Basen bei der Kupplungsreaktion müßte dann noch ein üblicher Phasentransferkatalysator, wie beispielsweise Tetrabutylammoniumbromid, zugesetzt werden.

[0105] Gegebenenfalls erfolgt eine weitere Umsetzung gemäß der Bedeutungen von D'-E' auf dieser oder auf einer der nachfolgenden Schritte dahingehend, daß das erhaltene Alkin in einer Wasserstoffatmosphäre unter der Zugabe dem den Fachmann bekannten Katalysatoren wie beispielsweise Palladium, Rhodium oder auch Platin auf einem Träger wie Kohle, Calciumcarbonat und Bariumsulfat oder auch dem Wilkinson-Katalysator hydriert oder durch chemische Hydrierung mittels Lithiumalanat oder Diimin reduziert, dann gegebenenfalls durch die bekannten Verfahren der Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid mit oder ohne chiralen Katalysatoren (Sharpless-Verfahren) in ein 1,2-Diol oder durch Dioxiran oder Persäure in das Epoxid überführt werden. Gegebenenfalls können reaktive Hydroxygruppen intermediär geschützt werden, hierfür kommen die schon unter Schritt a (A-II → A-III) genannten Schutzgruppen in Betracht.

[0106] Eine weitere Alternative zur Synthese der Verbindungen B-XII wäre die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel B-X mit Alkali- oder Kupfercyanid in einem polaren Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder auch DMPU oder NMP, gefolgt von einer Reduktion beispielsweise mit Diisobutylaluminiumhydrid mit anschließender Hydrolyse zum entsprechenden Aldehyd und dessen Umsetzung mit dem Wittig-Salz generiert aus der Verbindung B-XIII.

Schritt i (B-IX → B-XII)

[0107] Für den Fall das D'-E' die Bedeutung O-CH_2 besitzt, wird der primäre Alkohol B-IX mit einem Sulfonat oder Halogenid der allgemeinen Formel B-XIII verethert. Hierbei wird das Alkoholat von B-IX mittels einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid erzeugt und in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dimethylformamid zu B-XII umgesetzt. Als Alternative bietet sich auch eine Phasentransferkatalysierte Veretherung in einem Zweiphasensystem wie beispielsweise Toluol/Natron- oder Kalilauge unter Verwendung einer Katalysators wie z. B. Tetrabutylammoniumhydrogensulfat an.

Schritt i' (B-X → B-XII)

[0108] Für den Fall das D'-E' die Bedeutung S-CH_2 , SO-CH_2 oder $\text{SO}_2\text{-CH}_2$ besitzt, wird die Verbindung allgemeinen Formel B-X nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in ein entsprechendes Mercaptan, z. B. durch Reaktion mit NaHS oder auch Thioacetat gefolgt von einer Verseifung, überführt. Das so erhaltene Mercaptan wird in Analogie zu den in Schritt i beschriebenen Methoden in einen Thioether der Formel B-XII überführt. Dieser kann gegebenenfalls in die entsprechenden Sulfoxide oder Sulfone der Formel B-XII durch Oxidationsmittel wie beispielsweise H_2O_2 /Acetonitril, Mangandioxid, Osmiumtetroxid, Persäuren oder Natriumperiodat auf dieser oder einer späteren Stufe überführt werden.

Schritt j (B-XII → B-XIV)

[0109] Für den Fall das $\text{L}' = \text{OPG}^{\text{I}}$ ist wird die Schutzgruppe PG^{B} nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren

gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrigalkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

- 5 [0110] Für den Fall das L in den Endverbindungen der Formel I eine NR_{22} -Gruppe sein soll, wird vor der Abspaltung der Schutzgruppe PG^8 zuerst die Schutzgruppe PG^{10} selektiv nach den, dem Fachmann bekannten Methoden gespalten (s. hierzu auch weiter oben). Den so erhaltenen sekundären Alkohol überführt man mit einem Sulfonylchlorid oder einem Sulfonsäureanhydrid in ein Sulfonat und gegebenenfalls anschließend in einer Finkelstein-Reaktion mit einem Alkalibromid oder -chlorid, oder durch Reaktion des sekundären Alkohols mit CBr_4 in Gegenwart von Triphenylphosphin
- 10 bzw. Bis(diphenylphosphinoethan) in ein sekundäres Halogenid. Die so erhaltenen Halogenide oder Sulfonate können dann durch eine nucleophile Substitution mit z. B. Natriumazid in einem neutralen polaren Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid in ein entsprechendes Azid ($\text{L}' = \text{N}_3$) überführt werden. Danach würde sich die oben beschriebene Spaltung der Schutzgruppe PG^8 anschließen.

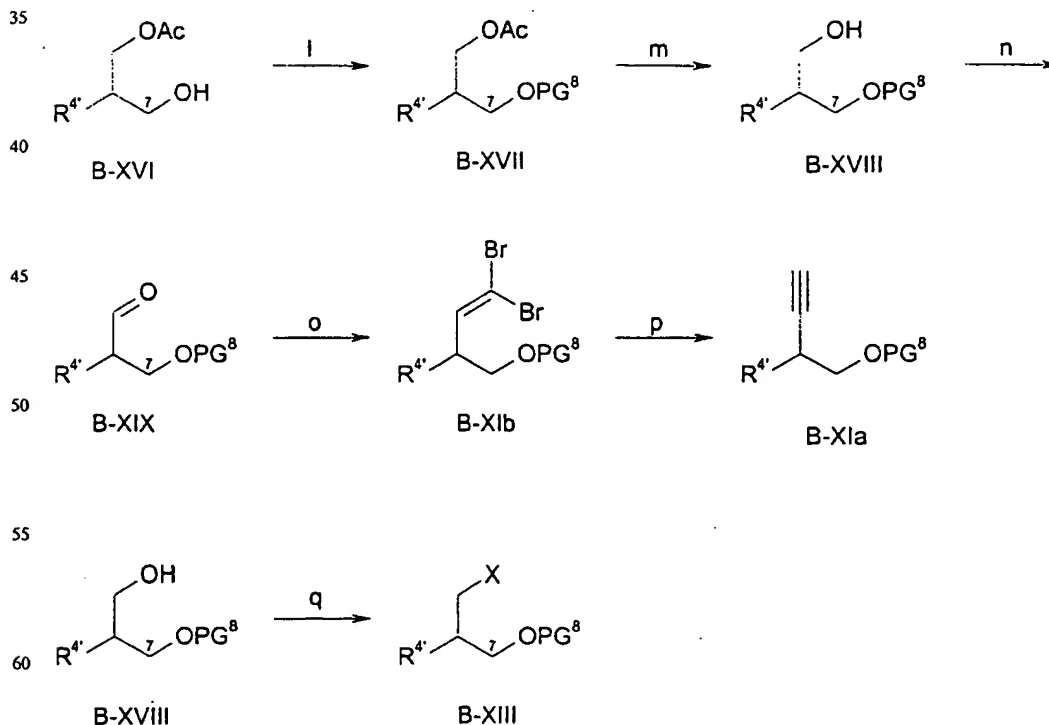
Schritt k ($\text{B-XIV} \rightarrow \text{B-XV}$)

- [0111] Die Oxidation des primären Alkohols in B-XIV zum entsprechenden Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von SO_3 -Pyridin-Komplex oder von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die
- 20 Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

- [0112] Für den Fall das $\text{R}^3 \neq \text{H}$ ist, kann jetzt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R^3 , worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^3 die oben genannte Bedeutung aufweist, der entsprechende sekundäre Alkohol hergestellt werden. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod. Der so erhaltene sekundäre Alkohol wird durch Oxidation in das Keton der allgemeinen Formel B-XV mit $\text{R}^3 \neq \text{H}$ nach den unter k) zu anfangs genannten Verfahren überführt. Bevorzugt ist die
- 30 Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Darstellung der Verbindungen B-XI und B-XIII

Schema 5



Schritt l ($\text{B-XVI} \rightarrow \text{B-XVII}$)

[0113] Die racemischen Ausgangsmaterialien sind bekannt oder lassen sich leicht aus den entsprechenden substituierten Malonestern durch Reduktion und partielle Acetatbildung herstellen. Die Darstellung der chiralen Ausgangsstoffe

der allgemeinen Formel B-XVI sind entweder bekannt oder können wie z. B. in Tetrahedron Letters 27, S. 707 beschrieben, ausgehend von den entsprechenden prochiralen Diolen durch enzymatische Acylierung oder ausgehend von den prochiralen Diacetaten durch enzymatische Hydrolyse hergestellt werden.

[0114] Die freie Hydroxylgruppe in B-XVI wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁸ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II → A-III) genannt wurden, in Frage.

[0115] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-Rest.

[0116] Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt m (B-XVII → B-XVIII)

[0117] Die Verseifung des Acetats kann durch Behandlung mit verdünnter Natron- oder Kalilauge oder durch Umesterung mit Kaliumcarbonat in Methanol erfolgen. Eine Alternative wäre auch eine Reduktion mit modifizierten Aluminiumhydriden wie beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Toluol bei -80° bis 0°C.

Schritt n (B-XVIII → B-XIX)

[0118] Die Oxidation des primären Alkohols in B-XVIII zum Aldehyd B-XIX erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von SO₃-Pyridin-Komplex oder von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt o (B-XIX → B-XIb)

[0119] Der Aldehyd B-XIX wird nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren mit Dibrommethylenphosphoran, generiert aus einer Mischung aus Tetrabrommethan in Gegenwart von Zinkpulver und Triphenylphosphin, zum Alken B-XIb umgesetzt.

Schritt p (B-XIb → B-XIa)

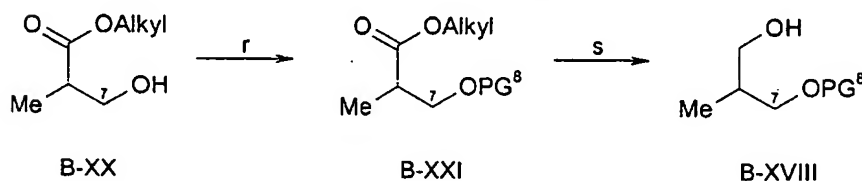
[0120] Das Dibromalken B-XIb kann durch Behandlung mit zwei Äquivalenten Base wie beispielsweise Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Natriumamid in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Diethylether in das Alkin B-XIa überführt werden.

Schritt q (B-XVIII → B-XIII)

[0121] Die Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIII erfolgt durch die Überführung der primären Hydroxygruppe in B-XVIII in eine Abgangsgruppe X in B-XIII, wobei X eine, dem Fachmann bekannte Gruppierung, wie beispielsweise Mesylat, Triflat, Nonaflat, Chlorid, Bromid oder Iodid sein kann. Im Falle der Sulfonate wird der Alkohol B-XVIII mit dem entsprechenden Sulfonylchlorid oder dem entsprechenden Sulfonsäureanhydrid in einem basischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Pyridin oder in einem neutralen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Diethylether oder Methylchlorid unter Basenzusatz wie Pyridin, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid zu B-XIII umgesetzt. Die Halogenide können entweder mittels einer Finkelstein-Reaktion aus den entsprechenden Sulfonaten mit Alkalihalogeniden in Aceton oder aber durch Reaktion mit Iod bzw. CCl₄, CBr₄ oder auch entsprechend substituierten Ethanen oder Ethenen in Gegenwart von Triphenylphosphin oder auch Bis(diphenylphosphinoethan) und Imidazol in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Methylchlorid erhalten werden.

[0122] Für den Fall R⁴ = Me ist, kann die Synthese des entsprechenden Bausteins B-XVIII auch ausgehend von dem käuflichen (S)- oder (R)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester erfolgen.

Schema 6



Schritt r (B-XX → B-XXI)

[0123] Die freie Hydroxylgruppe in B-XX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutz-

gruppe PG⁸ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II → A-III) genannt wurden, in Frage.

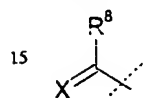
[0124] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl-, Trimethylsilyl-Rest.

5 [0125] Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt s (B-XXI → B-XXII)

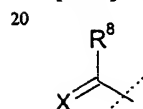
10 [0126] Der Ester in B-XXI wird zum Alkohol B-XXII reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

[0127] Für den Fall das G die Gruppe



darstellt, können die entsprechenden Alkohole der Formel B-VI im Teilfragment B auch wie folgt hergestellt werden.

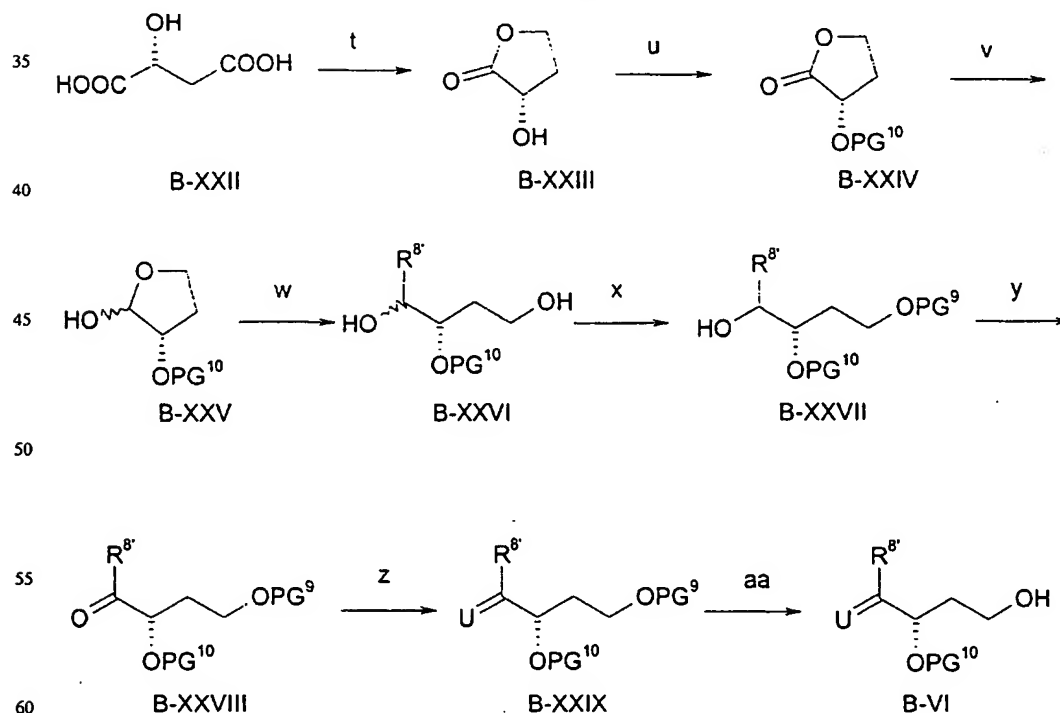
[0128] Die Substanzen der Formel B-VI, wobei G die Gruppe



25 darstellt, können aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher Äpfelsäure in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit (> 99,5% ee) hergestellt werden.

[0129] Die Synthese wird im folgenden Schema 7 am Beispiel der L-(-)-Äpfelsäure (B-XXII) beschrieben. Ausgehend von D-(+)-Äpfelsäure (ent-B-XXII) erhält man die entsprechenden enantiomeren Verbindungen (ent-B-XXIII ent-B-V) und ausgehend von racemischer Äpfelsäure (rac-B-XXII) die entsprechenden racemischen Verbindungen (rac-B-XXIII bis rac-B-VI).

Schema 7



Schritt t (Äpfelsäure B-XXII → B-XXIII)

65 [0130] L-(-)-Äpfelsäure wird nach einem literaturbekannten Verfahren (Liebigs Ann. Chem. 1993, 1273-1278) in das Hydroxylacton B-XXIII überführt.

DE 100 20 517 A 1

Schritt u (B-XXIII → B-XXIV)

[0131] Die freie Hydroxygruppe in Verbindung B-XXIII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG¹⁰ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II → A-III) genannt wurden, in Frage.

[0132] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, aber unter schwach sauren Reaktionsbedingungen stabil sind, wie z. B. der tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt sind der tert.-Butyldiphenylsilyl- und der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt v (B-XXIV → B-XXV)

[0133] Das Lacton B-XXIV wird zum Lactol B-XXV nach den dem Fachmann bekannten Methoden reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen (-20 bis -100°C).

Schritt w (B-XXV → B-XXVI)

[0134] Die Umsetzung des Lactols B-XXV zu Verbindungen der Formel B-XXVI erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R⁸ worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX steht, worin X ein Halogen repräsentiert und R⁸ die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt x (B-XXVI → B-XXVII)

[0135] Die primäre Hydroxylgruppe in Verbindung B-XXVI wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv gegenüber der sekundären Hydroxylgruppe geschützt. Die sekundäre Hydroxygruppe wird gegebenenfalls anschließend ebenfalls nach bekannten, dem Fachmann geläufigen Methoden geschützt.

[0136] Als Schutzgruppen PG⁹ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II → A-III) genannt wurden, in Frage. Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter schwach sauren Reaktionsbedingungen selektiv in Gegenwart der Schutzgruppe PG¹⁰, gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, -tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt y (B-XXVII → B-XXVIII)

[0137] Die Oxidation des sekundären Alkohols in B-XXVII zum Keton B-XXVIII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammonium-perruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

Schritt z (B-XXVIII → B-XXIX)

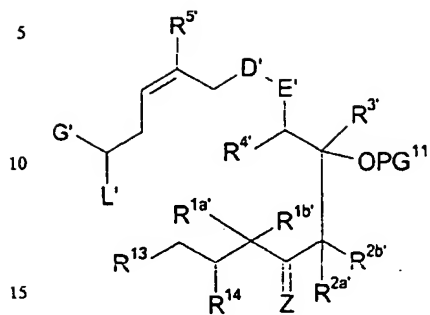
[0138] Für Verbindungen in denen U gleich CR¹⁰R¹¹ ist, wird diese Gruppierung nach den dem Fachmann bekannten Verfahren etabliert. Hierzu eignen sich Methoden wie z. B. die Wittig- oder Willig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung MCHR¹⁰R¹¹ unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittig- und Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs CR¹⁰R¹¹P(Ph)³Hal⁻ oder Phosphonaten des Typs CR¹⁰R¹¹P(O)(OAlkyl)₂ mit Ph gleich Phenyl, R¹⁰, R¹¹ und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z. B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

[0139] Für Verbindungen, in denen U zwei Alkoxygruppen OR¹⁹ oder eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxgruppe darstellt, wird das Keton nach den dem Fachmann bekannten Methoden beispielsweise unter Verwendung eines Alkohols HOR¹⁹ oder eines C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -diols unter Säurekatalyse ketalisiert.

Schritt aa (B-XXIX → B-VI)

[0140] Die unter x eingeführte Schutzgruppe PG⁹ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren selektiv in Gegenwart von PG¹⁰ gespalten. Handelt es sich um eine sauer abspaltbare Schutzgruppe so erfolgt die Spaltung bevorzugt unter schwach sauren Bedingungen, wie z. B. durch Umsetzung mit verdünnten organischen Säuren in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist Essigsäure.

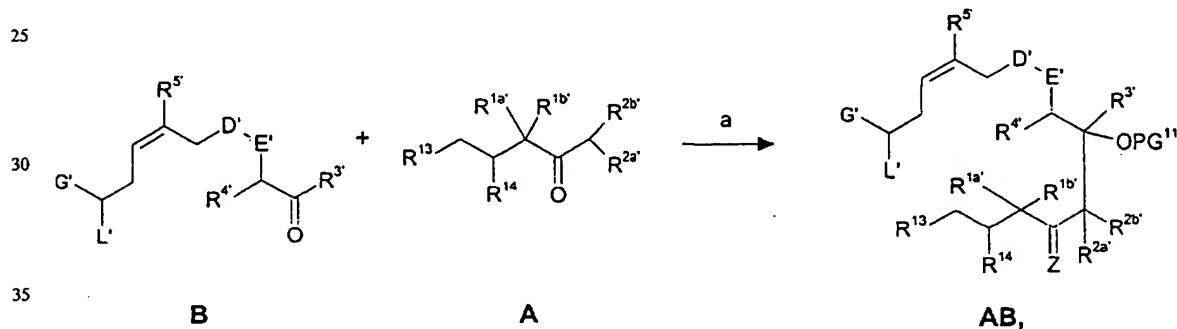
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



AB,

20 worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , D' , E' , L' , G' und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und B nach dem in Schema 8 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 8

Schritt a ($A + B \rightarrow AB$)

40 [0141] Die Verbindung B wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

45 [0142] Aus den so erhaltenen Fragmenten AB können dann die unterschiedlichen Verbindungen der allgemeinen Formel I wie folgt hergestellt werden:

Schritt b ($AB \rightarrow I$)

50 [0143] Die Verbindungen AB, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und L' eine Hydroxygruppe darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt c ($AB \rightarrow I$)

55 [0144] Die Verbindungen AB, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und L' eine Hydroxygruppe darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen. Die Verbindungen AB, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OSO_2 Alkyl oder CH_2OSO_2 Aryl oder CH_2OSO_2 Aralkyl und L' eine Hydroxygruppe darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkali-hexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

Schritt d ($AB \rightarrow I$)

65 [0145] Die Verbindungen AB, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und L' ein Azid darstellt, setzt man zunächst nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung von Aminen aus Aziden beispielsweise mit Triphenylphosphin

in Gegenwart oder durch spätere Zugabe von Wasser, oder durch andere reduktive Methoden wie beispielsweise Zinn(II)chlorid in Methanol um. Für den Fall das R^{22} ungleich Wasserstoff ist, kann der entsprechende Alkylrest gegebenenfalls durch eine reduktive Aminierung eingeführt werden. Die Cyclisierung zu dem großen Lactamring der Formel I, in denen L die Bedeutung NR^{22} und Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, kann beispielsweise durch Umsetzung mit Diphenylphosphorylazid unter Basenzugabe in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. die Kombination Natriumhydrogencarbonat in Dimethylformamid, erfolgen. 5

Schritt e ($AB \rightarrow I$)

[0146] Die Verbindungen AB, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und L' ein Azid darstellt, setzt man zunächst nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung von Aminen aus Aziden beispielsweise mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Wasser, oder durch andere reduktive Methoden wie beispielsweise Zinn(II)chlorid in Methanol um. Für den Fall das R^{22} ungleich Wasserstoff ist, kann der entsprechende Alkylrest gegebenenfalls durch eine reduktive Aminierung eingeführt werden. Die Cyclisierung kann nach Oxidation der primären Hydroxylgruppe zum entsprechenden Aldehyd gefolgt von einer weiteren reduktiven Aminierung erfolgen, wodurch dann Verbindungen der Formel I erhalten werden, in denen L die Bedeutung NR^{22} und Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat. 15

[0147] Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, AB können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoetherbildung oder Reduktion, Dreifach- und Doppel-Bindungen durch Hydrierungen oder Oxidationen weiter funktionell abgewandelt sein.

[0148] Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische. 20

[0149] Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d. h. alle Verbindungen, die in vivo eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

[0150] Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden. 25 30 35

[0151] Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin, 40
 - interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. Cl-941,
 - mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolide und seine Analoga, 45
 - DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
 - Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
 - DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
 - Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten, 50
 - Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,
 - Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
 - Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PGI $_2$, PGE $_1$, 6-Oxo-PGE $_1$ 55
- sowie deren stabiler Derivate (z. B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
 - natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper. 60

[0152] Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

[0153] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit Liposomen verkapselt oder in ein α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrat eingeschlossen sein. 65

[0154] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form

von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

[0155] Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.

[0156] Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosisseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.

[0157] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 1a

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethylcyclopentan

[0158] Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(–)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46–1,91 (6H), 3,50–3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Beispiel 1b

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

[0159] Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2-molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 3 Stunden bei –70°C. Man läßt auf –20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm^{–1}.

Beispiel 1c

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

[0160] Die Aufschlammung von 295 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei –60°C mit 313 ml einer 2,4-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachrühren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden rühren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41–1,58 (4H), 1,63–1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42–1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12–5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 1d

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

[0161] Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 1c dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml

tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34–1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,60–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1e

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

[0162] Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1-molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%igen Natronlauge sowie 8,2 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44 g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18–1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90–4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31–7,50 (6H), 7,58–7,73 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36–1,60 (4H), 1,62–1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62–3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1f

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

[0163] Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5 g Ethoxytetrahydropyran enthalten sind.

¹H-NMR (CDCl₃) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,63–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1g

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

[0164] Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1e um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56–1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78–3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,61–7,71 (4H) ppm.

Beispiel 1h

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0165] Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91–4,03 (2H), 7,31–7,48 (6H), 7,61–7,74 (4H) ppm.

Variante II

[0166] 320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 1 g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1h; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Variante III

[0167] Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1i

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0168] Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1-molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 1k

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0169] Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1l

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0170] Die Lösung von 900 mg (4,83 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 14 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 2,42 ml einer 2,4-molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 863 mg (3,99 mmol, 83%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S-Epimeren der Titelverbindung sowie 77 mg der in Beispiel 1i beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,86 (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25-1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81-4,02 (3H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,72 (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25-1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43-1,60 (1H), 1,49 (3H), 1,76 (1H), 3,39 (1H), 3,63 (1H), 3,79-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1m

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0171] Die Lösung von 850 mg (3,93 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindungen in 63 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 690 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 70 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 728 mg (3,39 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (3H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H) ppm.

DE 100 20 517 A 1

Beispiel 1n

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

[0172] 10 g L-(-)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und läßt 12 Stunden nach rühren. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und läßt 2,5 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 1o

(S)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

[0173] Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1n beschriebenen Substanz und 10 g Imidazol in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 24 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt zwei Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40–7,50 (6H), 4,30–4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10–2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

Beispiel 1p

(2R,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

[0174] Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 1o beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1-molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei –78°C addiert. Man rührt 45 Minuten bei –78°C nach und quencht dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

Beispiel 1q

(2R,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

[0175] Zu 20 ml einer 3-molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 1p beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,65–7,75 (4H), 7,40–7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

Beispiel 1r

(2R,3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

[0176] Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 1q beschriebenen Substanz und 3,25 g 1H-Imidazol in 120 ml N,N-Dimethylformamid werden 4,9 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60–7,70 (4H), 7,30–7,45 (6H), 3,70–3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05–1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

Beispiel 1s

(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone

[0177] Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei –78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann 10,46 g der unter Beispiel 1r beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzugegeben. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert

mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60–7,70 (4H), 7,32–7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Beispiel 1t

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

[0178] Die Lösung von 6,82 g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –5°C, versetzt mit 16,2 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden rühren. Anschließend kühlt man auf –78°C, tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 15 dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = –0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23–7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

Beispiel 1u

(E,3S)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

[0179] Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 1t dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65 : 35 : 10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und rührt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26–7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 1v

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-enal

[0180] Zu einer Lösung von 3,0 g (6,64 mmol) der nach Beispiel 1u dargestellten Verbindung in 65 ml Methylenchlorid und 22 ml DMSO gibt man bei 23°C unter Stickstoff zunächst 4,6 ml Triethylamin gefolgt von 2,11 g Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex. Nach einer Stunde Rühren versetzt man mit 20 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung, rührt 5 Minuten und verdünnt anschließend mit 300 ml Ether. Nach Phasentrennung wäscht man die organische Phase zweimal mit je 50 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Essigester erhält man 1,27 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,99 (3H), 2,50 (1H), 2,66 (1H), 2,70 (3H), 4,70 (1H), 6,43 (1H), 6,80 (1H), 7,26–7,49 (6H), 7,55–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1w

(2E,6E,S)-5-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-fluor-6-methyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)-hepta-2,6-dien-1-ol

[0181] Zu einer Lösung von 2,10 g (8,67 mmol) Triethyl-2-fluoro-2-phosphonoacetat in 5 ml Ethanol gibt man 1,20 g Kaliumcarbonat und rührt für 10 Minuten bei 23°C unter Stickstoff. Dann tropft man eine Lösung von 3,0 g (6,67 mmol) der unter 1v dargestellten Titelverbindung in 3 ml Ethanol zu und rührt 3 Stunden. Es wird mit 300 ml Ether verdünnt und zweimal mit je 30 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Essigester erhält man 3,32 g (2E/Z,6E,3S)-5-[[[(1,1-dimethylethyl)-diphenylsilyl]oxy]-2-fluor-6-methyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)-hepta-2,6-diensäureethylester als farbloses Öl.

[0182] Zu einer Lösung von 3,30 g (6,30 mmol) des so erhaltenen Esters in 26 ml Toluol gibt man bei –70°C unter Stickstoff 16 ml einer 1,2-molaren Lösung von DIBAH in Toluol. Man läßt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und kühlt anschließend wieder auf –70°C. Dann tropft man vorsichtig 3 ml Isopropanol gefolgt von 8 ml Wasser zur Reaktionsmischung, läßt auf 23°C erwärmen und rührt für zwei weitere Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch zweifache Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–20% Essigester erhält man 1,14 des Z-isomeren Alkohols als polare Fraktion und 1,47 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DE 100 20 517 A 1

Titelverbindung, unpolare Fraktion: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,08$ (9H), 1,90 (3H), 2,22 (2H), 2,68 (5H), 3,96 (1H), 4,03 (1H), 4,17 (1H), 5,01 (1H), 6,25 (1H), 6,77 (1H), 7,26–7,49 (6H), 7,55–7,74 (4H) ppm.
Z-Isomer, polare Fraktion: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,08$ (9H), 1,91 (3H), 2,36 (2H), 2,69 (3H), 3,95 (2H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 6,29 (1H), 6,78 (1H), 7,22–7,48 (6H), 7,58–7,74 (4H) ppm.

Beispiel 1x

(6E,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-6-fluor-2,10-dimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-oxa-6,10-undecadien

[0183] Eine Mischung aus 1,45 g (2,93 mmol) der unter 1w hergestellten Titelverbindung und 2,77 g (11,7 mmol) (R)-2-Methyl-3-tetrahydropyranloxypropylbromid (K. Mori et al. Tetrahedron 41; 541–546 (1985)) in 4,5 ml 50%ige Natriumhydroxid-Lösung und 1 ml Toluol wird kräftig für 18 Stunden gerührt. Es wird mit 400 ml Ether verdünnt, dreimal mit je 30 ml halbgessättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–16% Essigester erhält man 1,63 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,91$ (3H), 1,07 (9H), 1,4–2,05 (7H), 1,98 (3H), 2,23 (2H), 2,70 (3H), 3,10–3,70 (5H), 3,80 (2H), 3,75–3,90 (1H), 4,16 (1H), 4,55 (1H), 5,09 (1H), 6,28 (1H), 6,80 (1H), 7,20–7,48 (6H), 7,55–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1y

(6E,10E,2S,9S)-2,10-Dimethyl-6-fluor-11-(2-methylthiazol-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-oxa-6,10-undecadien-9-ol

[0184] Zu einer Lösung aus 1,71 g (2,62 mmol) der unter 1x hergestellten Titelverbindung in 9 ml Tetrahydrofuran gibt man 1,32 g Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat und rührt 3 Stunden bei 40°C. Anschließend wird mit 150 ml Ether verdünnt, einmal mit 20 ml Wasser, zweimal mit je 20 ml halbgessättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–20% Essigester erhält man 655 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,97$ (3H), 1,42–2,15 (7H), 2,05 (3H), 2,25–2,46 (3H), 2,71 (3H), 3,24–3,57 (4H), 3,65 (1H), 3,84 (1H), 4,08 (2H), 4,16 (1H), 4,56 (1H), 5,32 (1H), 6,56 (1H), 6,95 (1H) ppm.

Beispiel 1z

(6E,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-fluor-2,10-dimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)-4-oxa-6,10-undecadien-1-ol

[0185] Zu einer Lösung von 650 mg (1,57 mmol) der unter 1y hergestellten Titelverbindung in 8 ml DMF gibt man 392 mg Imidazol und 0,62 ml einer 4,64 M Lösung von tert.-Butyldimethylsilylchlorid in Hexan. Nach 4 Stunden Rühren bei 23°C wird mit 150 ml einer Mischung aus Ether und Hexan im Verhältnis 1 : 1 verdünnt. Anschließend wird die organische Phase einmal mit 20 ml Wasser, zweimal mit je 20 ml halbgessättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Essigester erhält man 740 mg Silylether als farbloses Öl.
[0186] Zu einer Lösung von 734 mg dieses Silylethers in 6 ml Methanol gibt man 113 mg Amberlyst 15 und rührt 3 Stunden bei 23°C unter Stickstoff. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–15% Essigester erhält man 277 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01$ (3H), 0,06 (3H), 0,87 (3H), 0,89 (9H), 1,94–2,05 (1H), 2,00 (311), 2,28 (2H), 2,49 (1H), 2,71 (3H), 3,40 (1H), 3,51 (1H), 3,58 (2H), 3,95–4,20 (3H), 5,32 (1H), 6,47 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 1aa

(4S(4R,5S,6S,10E,14E))-13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-(2-methylthiazol-4-yl)-8-oxa-3-oxo-5-hydroxy-10-fluor-2,4,6,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0187] Zu einer Lösung von 272 mg (0,61 mmol) des unter 12 hergestellten Alkohols in einem Gemisch aus 6 ml Methylenchlorid und 2 ml DMSO tropft man 0,43 ml Triethylamin zu. Anschließend gibt man 195 mg Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex hinzu und rührt 1 Stunde bei 23°C unter Stickstoff. Dann gibt man 5 ml Ammoniumchlorid-Lösung zu und verdünnt nach 5 Minuten mit 150 ml Ether. Man wäscht die organische Phase zweimal mit je 20 ml halbgessättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt (267 mg) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
[0188] Zu einer Lösung von 221 mg Diisopropylamin in 3,8 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C unter Stickstoff 1,33 ml einer 1,6-molaren Lösung von Butyllithium in Hexan zu. Nach 15 minütigem Rühren wird auf –70°C abgekühlt und eine Lösung von 390 mg der nach Beispiel 1m hergestellten Verbindung in 3,8 ml Tetrahydrofuran zuge tropft. Nach 1,25 Stunden Rühren werden 267 mg des zuvor hergestellten Aldehyds in 1,3 ml Tetrahydrofuran zuge tropft. Nach 1 Stunde Rühren bei dieser Temperatur werden 5 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung zuge tropft und nach 5 Minuten mit 150 ml Essigester verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit je 20 ml halbgessättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rück-

stand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–40% Ether erhält man 113 mg der Titelverbindung als unpolare Fraktion als farbloses Öl. Desweiteren werden 131 mg einer Mischfraktion und 29 mg des diastereomeren Aldolproduktes erhalten. Die Mischfraktion wird nochmals chromatographiert. Man erhält hierdurch weitere 40 mg der gewünschten Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,05 (3H), 0,89 (9H), 0,94 (3H), 1,04 (3H), 1,08 (3H), 1,21 (3H), 1,32 (3H), 1,39 (3H), 1,0–1,42 (1H), 1,54–1,72 (1H), 1,80 (1H), 1,99 (3H), 2,17–2,36 (2H), 2,71 (3H), 3,23 (1H), 3,42–3,69 (4H), 3,80–4,19 (6H), 5,28 (1H), 6,50 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 1ab

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-fluor-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol

[0189] Zu einer Lösung von 151 mg (0,23 mmol) der in 1aa hergestellten Titelverbindung in 10,8 ml Ethanol gibt man 44 mg p-Toluolsulfonsäure und rührt 3 Stunden bei 23°C.

[0190] Anschließend verdünnt man mit 80 ml Essigester und wäscht die organische Phase einmal mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit je 10 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–40% Essigester erhält man 125 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,05 (3H), 0,89 (9H), 0,95 (3H), 1,08 (3H), 1,11 (3H), 1,24 (3H), 1,0–1,91 (3H), 1,98 (3H), 2,27 (2H), 2,71 (3H), 2,86 (1H), 3,24 (1H), 3,38–3,70 (6H), 3,88 (2H), 3,97–4,18 (3H), 5,30 (1H), 6,45 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 1ac

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-1,3,7,15-Tetrakis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-fluor-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien

[0191] Zu einer Lösung von 123 mg der in Beispiel 1ab hergestellten Titelverbindung in 6,8 ml Methylenchlorid gibt man bei –78°C 226 mg 2,6-Lutidin und 319 mg Trifluormethansulfonsäure-tert.butyltrimethylsilylester und rührt 16 Stunden bei –20°C. Anschließend gibt man 5 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu, verdünnt mit 80 ml Essigester und wäscht nach Phasentrennung die organische Phase einmal mit 10 ml Wasser und zweimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung. Man trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Essigester erhält man 166 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,10 (24H), 0,85–0,90 (36H), 0,95 (3H), 1,03 (3H), 1,05 (3H), 1,21 (3H), 1,1–1,75 (3H), 2,00 (3H), 2,27 (2H), 2,71 (3H), 3,18 (1H), 3,31 (1H), 3,52–3,75 (3H), 3,80–4,16 (5H), 5,28 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 1ad

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-3,7,15-Tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-fluor-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1-ol

[0192] Zu einer Lösung von 168 mg der unter 1ac hergestellten Titelverbindung in 2,7 ml eines 1 : 1 Gemisches von Methylenchlorid und Methanol gibt man bei 0°C 40 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 3,5 Stunden bei dieser Temperatur. Nach Zugabe von 0,5 ml Triethylamin wird für 5 Minuten gerührt und anschließend auf 20 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Man extrahiert dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid und wäscht dann die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 10 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Essigester erhält man 134 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,10 (18H), 0,85–0,92 (27H), 0,95 (3H), 1,04 (3H), 1,11 (3H), 1,19 (3H), 1,69 (2H), 1,91 (1H), 2,00 (3H), 2,27 (2H), 2,71 (3H), 3,19 (1H), 3,35 (1H), 3,56–3,71 (3H), 3,85 (1H), 3,91–4,16 (4H), 5,28 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 1ae

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-3,7,15-Tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-fluor-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

[0193] Zu einer Lösung von 133 mg der unter 1ad hergestellten Titelverbindung in einem Gemisch von 1,7 ml Methylenchlorid und 0,4 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei 23°C 50 mg Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zu und rührt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Dann werden 2 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und mit 80 ml Ether verdünnt. Die organische Phase wäscht man zweimal mit je 10 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

[0194] Zu dem vorstehend hergestellten Aldehyd in einer Lösung von 5,4 ml einer 2molaren Lösung von 2-Methyl-2-buten in Tetrahydrofuran und 7,2 ml tert.-Butanol gibt man bei 0°C unter kräftigem Rühren 1,5 ml Wasser, 133 mg Na-

DE 100 20 517 A 1

triumchlorit (80%ig) und 79 mg Natriumdihydrogenphosphat-monohydrat und rührt für 3 Stunden bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man die Reaktionsmischung auf 10 ml gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung und extrahiert dreimal mit je 30 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man zweimal mit je 10 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Essigester erhält man 110 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,12 (18H), 0,82–0,91 (27H), 0,95 (3H), 1,06 (3H), 1,17 (3H), 1,18 (3H), 1,75 (1H), 1,95 (3H), 2,15–2,53 (4H), 2,72 (3H), 3,22 (1H), 3,32 (1H), 3,58 (1H), 3,84 (1H), 3,93–4,19 (3H), 4,42 (1H), 5,31 (1H), 6,60 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 1af

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-3,7-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-fluor-15-hydroxy-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

[0195] Zu einer Lösung von 108 mg der unter 1ae hergestellten Titelverbindung in 2,2 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 23°C 238 mg Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat und rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur. Dann verdünnt man die Reaktionsmischung mit 80 ml Essigester und wäscht dreimal mit je 10 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–50% Essigester erhält man neben 30 mg Ausgangsmaterial 46 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (9H), 0,10 (3H), 0,88 (9H), 0,90 (9H), 0,99 (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,26 (3H), 2,00 (3H), 2,21–2,56 (4H), 2,72 (3H), 3,18–3,35 (2H), 3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,96–4,20 (4H), 4,43 (1H), 5,32 (1H), 6,70 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Beispiel 1ag

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0196] Zu einer Lösung von 52 mg der unter 1af hergestellten Titelverbindung in 1,0 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 0,022 ml Triethylamin gefolgt von 0,014 ml 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Dann wird diese Mischung mittels einer Dosierpumpe innerhalb von 3 Stunden zu einer Lösung 86 mg p-N,N-Dimethylaminopyridin in 33 ml Toluol zugegeben und für 18 Stunden bei 23°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–30% Essigester erhält man 28 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = –0,07 (3H), 0,06 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,83 (9H), 0,93 (9H), 1,06 (3H), 1,09 (3H), 1,15 (3H), 1,21 (3H), 1,94 (1H), 2,11 (3H), 2,11–2,54 (2H), 2,71 (3H), 2,77–3,26 (4H), 3,65–4,28 (5H), 5,05 (1H), 5,19 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H) ppm.

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0197] Zu einer Lösung von 24 mg der unter 1ag hergestellten Titelverbindung in 2,5 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 23°C 0,24 ml HF/Pyridin und rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur. Nach Zugabe einer weiteren Menge 0,24 ml HF/Pyridin wird dann für weitere 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird diese Mischung auf 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und mit 30 ml Wasser verdünnt. Es wird dreimal mit je 30 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man einmal mit 10 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch eine präparative Dickschicht-Chromatographie. Mit Hexan 1 50% Essigester erhält man 12,8 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (3H), 1,06 (3H), 1,13 (3H), 1,36 (3H), 1,85 (1H), 2,06 (3H), 2,22–2,49 (3H), 2,69 (3H), 2,68–2,86 (1H), 3,29 (2H), 3,44 (1H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 3,99 (1H), 4,23 (1H), 4,46 (1H), 5,13–5,33 (2H), 6,59 (1H), 6,95 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 2a

(2E,6E,S)-5-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-chlor-6-methyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)-hepta-2,6-dien-1-ol

[0198] Zu einer Lösung von 3,88 g (15,0 mmol) Triethyl-2-chlor-2-phosphonoacetat und 19,8 g 18-Krone-6 in 280 ml Tetrahydrofuran gibt man bei –70°C 30 ml einer 0,5-molaren Lösung von Kaliumbis-(trimethylsilyl)-amid in Toluol.

Nach 30 min. Rühren werden 4,5 g (10,0 mmol) des unter 1v hergestellten Aldehyds in 45 ml Tetrahydrofuran zugetropft und 1 Stunde bei -70°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 50 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 50 ml halbesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–15% Essigester erhält man 4,92 g (2E/Z,6E,3S)-5-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-chlor-6-methyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)-hepta-2,6-diensäureethylester als farbloses Öl.

[0199] Zu einer Lösung von 4,92 g (8,88 mmol) des so erhaltenen Esters in 37 ml Toluol gibt man bei -70°C unter Stickstoff 22 ml einer 1,2-molaren Lösung von DIBAH in Toluol. Man läßt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und kühlt anschließend wieder auf -70°C . Dann tropft man vorsichtig 2 ml Isopropanol gefolgt von 11 ml Wasser zur Reaktionsmischung, läßt auf 23°C erwärmen und rührt für zwei weitere Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–20% Essigester erhält man 1,31 des Z-isomeren Alkohols als polare Fraktion und 1,26 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

Titelverbindung, unpolare Fraktion: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,08 (9H), 1,91 (3H), 2,34 (2H), 2,69 (3H), 4,01 (1H), 4,10 (1H), 4,19 (1H), 5,60 (1H), 6,26 (1H), 6,77 (1H), 7,26–7,49 (6H), 7,55–7,74 (4H) ppm.

Z-Isomer, polare Fraktion: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,08 (9H), 1,95 (3H), 2,48 (2H), 2,69 (3H), 4,01 (2H), 4,30 (1H), 5,61 (1H), 6,29 (1H), 6,79 (1H), 7,22–7,48 (6H), 7,58–7,74 (4H) ppm.

Beispiel 2b

(6E,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-6-chlor-2,10-dimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-oxa-6,10-undecadien

[0200] In Analogie zu Beispiel 1x erhält man aus 1,15 g (2,25 mmol) des unter 2a hergestellten Alkohols 1,03 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,92 (3H), 1,07 (9H), 1,40–2,09 (7H), 1,98 (3H), 2,24–2,48 (2H), 2,70 (3H), 3,08–3,35 (3H), 3,43–3,69 (2H), 3,83 (1H), 3,89 (2H), 4,18 (1H), 4,55 (1H), 5,69 (1H), 6,28 (1H), 6,80 (1H), 7,22–7,48 (6H), 7,56–7,71 (4H) ppm.

Beispiel 2c

(6E,10E,2S,9S)-2,10-Dimethyl-6-chlor-11-(2-methylthiazol-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-oxa-6,10-undecadien-9-ol

[0201] In Analogie zu Beispiel 1y erhält man aus 1,02 g (1,53 mmol) der unter 2b hergestellten Verbindung 597 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (3H), 1,42–1,90 (4H), 2,05 (3H), 1,97–2,14 (1H), 2,25 (1H), 2,48 (2H), 2,71 (3H), 3,26–3,56 (4H), 3,66 (1H), 3,84 (1H), 4,08–4,25 (4H), 4,57 (1H), 5,92 (1H), 6,57 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Beispiel 2d

(6E,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-chlor-2,10-dimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)-4-oxa-6,10-undecadien-1-ol

[0202] In Analogie zu Beispiel 1z erhält man aus 595 mg (1,38 mmol) der unter 2c hergestellten Verbindung 454 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01 (3H), 0,06 (3H), 0,88 (3H), 0,89 (9H), 2,01 (3H), 2,04 (1H), 2,25–2,65 (3H), 2,71 (3H), 3,36 (1H), 3,49 (1H), 3,55–3,70 (2H), 4,08 (1H), 4,15 (1H), 4,21 (1H), 5,91 (1H), 6,48 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 2e

(4S(4R,5S,6S,10E,14E))-13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-(2-methylthiazol-4-yl)-8-oxa-3-oxo-5-hydroxy-10-chlor-2,4,6,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0203] In Analogie zu Beispiel 1aa erhält man aus 450 mg (0,98 mmol) der unter 2d hergestellten Verbindung neben 168 mg Ausgangsmaterial 128 mg leicht verunreinigte Titelverbindung und 174 mg einer sauberen Fraktion der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,00 (3H), 0,05 (3H), 0,89 (9H), 0,96 (3H), 1,04 (3H), 1,08 (3H), 1,21 (3H), 1,32 (3H), 1,39 (3H), 1,44–1,72 (2H), 1,79 (1H), 2,00 (3H), 2,19–2,28 (2H), 2,71 (3H), 3,24 (1H), 3,39–3,65 (4H), 3,86 (1H), 3,90–4,23 (5H), 5,87 (1H), 6,47 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 2f

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-chlor-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol

[0204] In Analogie zu Beispiel 1ab erhält man aus 226 mg (0,336 mmol) der unter 2c hergestellten Verbindung 187 mg

der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,06 (3H), 0,89 (9H), 0,97 (3H), 1,09 (3H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,2–1,9 (3H), 1,99 (3H), 2,38 (2H), 2,71 (3H), 2,86 (1H), 3,25 (1H), 3,38–3,70 (6H), 3,87 (2H), 3,97–4,25 (3H), 5,89 (1H), 6,47 (1H), 6,95 (1H) ppm.

Beispiel 2g

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-1,3,7,15-Tetrakis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-chlor-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien

[0205] In Analogie zu Beispiel 1ac erhält man aus 186 mg (0,29 mmol) der unter 2f hergestellten Verbindung 252 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,10 (24H), 0,80–0,90 (36H), 0,97 (3H), 1,03 (3H), 1,06 (3H), 1,22 (3H), 1,35–1,78 (3H), 2,00 (3H), 2,24–2,51 (2H), 2,71 (3H), 3,14 (1H), 3,35 (1H), 3,51–3,73 (3H), 3,82 (1H), 3,89 (1H), 4,03 (1H), 4,12 (1H), 4,15 (1H), 5,87 (1H), 6,48 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 2h

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-3,7,15-Tris[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-chlor-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1-ol

[0206] In Analogie zu Beispiel 1ad erhält man aus 248 mg (0,25 mmol) der unter 2g hergestellten Verbindung 204 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,10 (18H), 0,85–0,92 (27H), 0,96 (3H), 1,05 (3H), 1,13 (3H), 1,21 (3H), 1,2–2,0 (4H), 2,01 (3H), 2,28–2,50 (2H), 2,71 (3H), 3,16 (1H), 3,40 (1H), 3,59 (1H), 3,64 (2H), 3,86 (1H), 4,03 (1H), 4,09 (1H), 4,13 (1H), 4,16 (1H), 5,87 (1H), 6,48 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 2i

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-3,7,15-Tris[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-chlor-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

[0207] In Analogie zu Beispiel 1ae erhält man aus 202 mg (0,235 mmol) der unter 2h hergestellten Verbindung 156 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,12 (18H), 0,82–0,92 (27H), 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,19 (6H), 1,96 (3H), 2,24–2,52 (4H), 2,72 (3H), 3,18 (1H), 3,35 (1H), 3,56 (1H), 3,85 (1H), 3,94 (1K), 3,97 (1H), 4,10 (1H), 4,09–4,19 (1H), 4,19 (1H), 4,42 (1H), 5,91 (1H), 6,61 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 2j

(3S,6R,7S,8S,12E,16E)-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-10-oxa-5-oxo-17-(2-methylthiazol-4-yl)-12-chlor-15-hydroxy-4,4,6,8,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

[0208] In Analogie zu Beispiel 1af erhält man aus 155 mg (0,177 mmol) der unter 2i hergestellten Verbindung 108 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,12 (12H), 0,82–0,92 (18H), 0,99 (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,20 (3H), 2,00 (3H), 1,2–2,52 (6H), 2,72 (3H), 3,18 (1H), 3,30 (1H), 3,58 (1H), 3,85 (1H), 4,10 (1H), 4,10–4,23 (1H), 4,30 (1H), 4,42 (1H), 5,94 (1H), 6,69 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Beispiel 2k

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0209] In Analogie zu Beispiel 1ag erhält man aus 105 mg (0,138 mmol) der unter 2j hergestellten Verbindung 76 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = –0,05 (3H), 0,07 (3H), 0,18 (3H), 0,12 (3H), 0,84 (9H), 0,93 (9H), 1,08 (3H), 1,09 (3H), 1,15 (3H), 1,20 (3H), 1,8–2,4 (2H), 2,11 (3H), 2,71 (3H), 2,75–2,95 (2H), 3,05–3,28 (2H), 3,75 (2H), 3,94 (1H), 4,04 (1H), 4,22 (1H), 4,42 (1H), 5,05 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

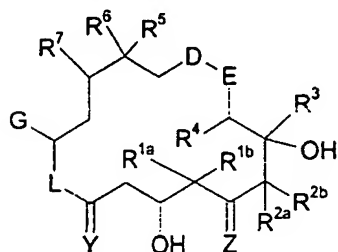
[0210] Zu einer Lösung von 32 mg (0,044 mmol) der unter 2k hergestellten Verbindung in 0,22 ml Methylenchlorid gibt man bei –20°C 0,22 ml einer 20%igen Trifluoressigsäure-Lösung in Methylenchlorid zu, läßt langsam auf 0°C erwärmen und rührt für weitere 4 Stunden. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet und der so er-

haltene Rückstand in Analogie zu Beispiel 1 gereinigt. Man erhält auf diese Weise 10,4 mg der Titelverbindung als farblo-
ses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (3H), 1,07 (3H), 1,15 (3H), 1,35 (3H), 1,86 (1H), 2,07 (3H), 2,30 (1H), 2,39 (1H), 2,43 (1H),
2,69 (3H), 3,00 (1H), 3,24 (1H), 3,29 (1H), 3,44 (1H), 3,49 (1H), 3,78 (1H), 3,89 (1H), 4,04 (1H), 4,31 (1H), 4,46 (1H),
5,26 (1H), 5,79 (1H), 6,59 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -
(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5, oder eine -CH₂-O-CH₂-Gruppe,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, -(CH₂)_r-C≡C-(CH₂)_p-
R²⁰, (CH₂)_r-CH=CH-(CH₂)_p-R²⁰,

r gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,

p gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,

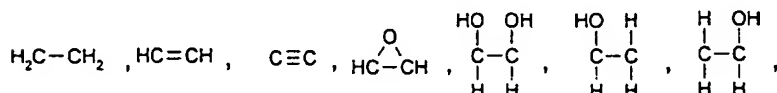
R²⁰ gleich Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₁₀-Acyl, oder falls p > 0 ist, eine Gruppe OR²¹,

R²¹ Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG⁶

R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

D Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxid oder Sulfon, wobei dann E gleich Methylen sein muß oder

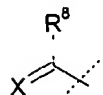
D-E gemeinsam eine Gruppe



R⁵ Halogen oder Cyano

R⁶, R⁷ gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

G bi- oder tricyclischer Arylrest oder die Gruppe



wobei R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein
können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
zweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

wobei

R¹⁹ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG⁸,

R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰
und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen
Ring stehen,

L Sauerstoff oder NR²², wobei R²² ein Wasserstoffatom oder C₁-C₂₀-Alkylrest ist,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,

wobei

R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG² ist,
bedeuten.

2. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin R^{1a}, R^{1b} je für eine Methylgruppe oder gemeinsam für eine Ethylen-
oder Trimethylengruppe stehen.

3. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin Z für ein Sauerstoffatom steht.

4. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin die beiden Substituenten R^{2a} und R^{2b} so ausgewählt sind, daß der

eine für ein Wasserstoffatom und der andere für eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Benzyl-, Allyl-, Homoallyl-, Propargyl- oder Homopropargylgruppe steht.

5. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin R^3 für ein Wasserstoffatom steht.

6. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin R^4 für eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- oder Benzylgruppe steht.

7. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin D für ein Sauerstoffatom und E für eine Methylengruppe oder D und E gemeinsam für eine Ethylengruppe stehen.

8. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin R^5 für ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom steht.

9. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin G für einen bicyclischen Heteroarylrest mit mindestens einem Stickstoffatom steht.

10. Epothilon-Derivate nach Anspruch 9, worin der bicyclische Heteroarylrest ein 2-Methyl-5-benzothiazolylrest oder 2-Methyl-5-benzoxazolylrest ist.

11. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin G für die Gruppierung $X=C(R^8)-$ steht und R^8 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe sowie X eine Gruppe $=CR^{10}R^{11}$, in der R^{10} für ein Wasserstoffatom und R^{11} für einen Heteroarylrest oder umgekehrt stehen, bedeuten.

12. Epothilon-Derivate nach Anspruch 11, worin der Heteroarylrest ein 2-Methyl-4-thiazolyl-, 2-Pyridyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest ist.

13. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, worin L ein Sauerstoffatom oder eine Stickstofffunktion $-NR^{22}$ mit R^{22} in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Methyl- oder Ethylgruppe ist.

14. Epothilon-Derivate nach Anspruch 13, worin Y für ein Sauerstoffatom steht.

15. Epothilon-Derivate nach Anspruch 1, nämlich

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-

8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-

8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-

8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-

8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-

1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-

8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-

methyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-

5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-

8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethy-

len-1,11-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-

trimethylen-10,12-dimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethy-

len-1,11-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-

trimethylen-10,12-dimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,11-dioxa-

5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-

8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetra-

methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

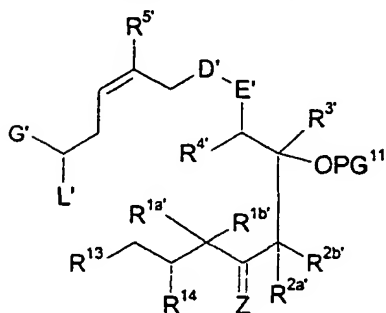
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetra-

- methyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,11-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,11-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,14,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-

trimethylen-10,12-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 5
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 10
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 15
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 20
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 25
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S/R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 30
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 35
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 40
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 45
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 50
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 55
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-11-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 60
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-11-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 65
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-

- 8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-11-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-14,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 50 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-

- trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethyl-
 len-1-aza-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-
 trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 5
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,7,9-tetramethyl-cy-
 clohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-
 4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-cy- 10
 clohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-
 4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-cyano-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,7,9-tetraamethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion 15
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Cyano-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetrame-
 thyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trime- 20
 thyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-5,5,9-trimethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16S/R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trime- 25
 thyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.
 16. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel B-VIII.
 17. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel B-XV.
 18. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel AB



AB,

- worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R³, R⁴, R⁵, R¹³, R¹⁴, D', E', L', G' und Z die bereits genannten Bedeutungen haben. 45
 19. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens ein Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß An-
 spruch 1, sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
 20. Verwendung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arznei-
 mitteln. 50

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.